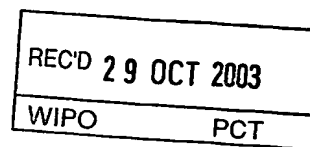


06 JAN 2005

PCT/EP 03 / 07 4 27

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 30 917.5
Anmeldetag: 09. Juli 2002
Anmelder/Inhaber: bioLeads GmbH, Heidelberg, Neckar/DE
Bezeichnung: Fredericamycin-Derivate
IPC: C 07 D 221/18

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 02. Oktober 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Ebert

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

A 9161
0800
EDV-L

BEST AVAILABLE COPY

Fredericamycin-Derivate

Die Erfindung betrifft neue Fredericamycin-Derivate, Arzneimittel
die diese oder deren Salze enthalten, und die Verwendung der
5 Fredericamycin-Derivate zur Behandlung von Erkrankungen,
insbesondere Tumorerkrankungen.

Fredericamycin wurde 1981 aus *Streptomyces griseus* isoliert und
zeigt Antitumoraktivität.

10

Fredericamycin und einige Fredericamycin-Derivate sind bekannt.

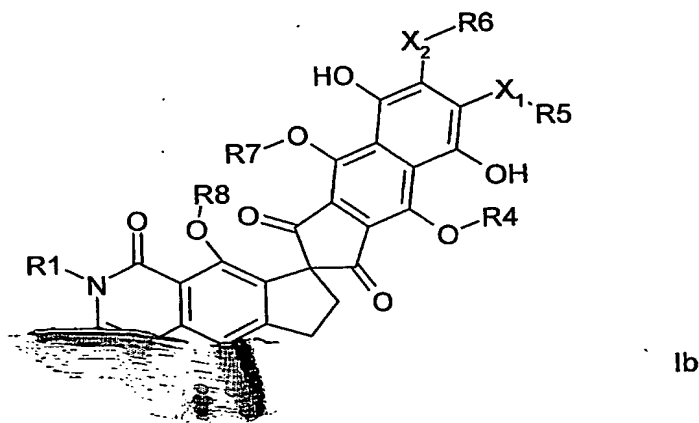
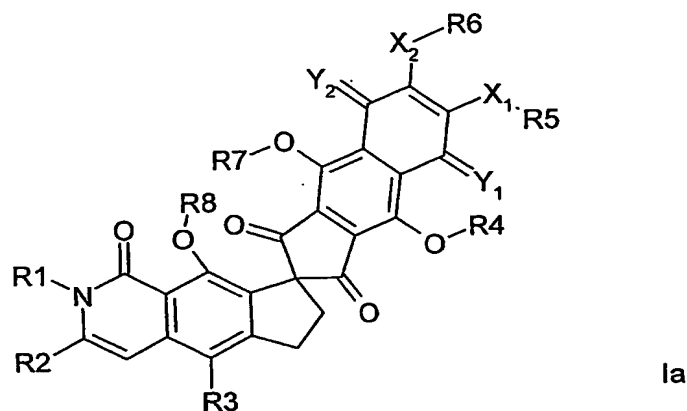
In Heterocycles 37 (1994) 1893 - 1912, J. Am. Chem. Soc. 116 (1994)
9921 - 9926, J. Am. Chem. Soc. 116 (1994) 11275 -11286, J. Am. Chem.
15 Soc. 117 (1995) 11839 - 11849 und in J. Am. Chem. Soc. 123 (2001)
sind verschiedene, auch enantioselektive, Totalsynthesen von
Fredericamycin A beschrieben.

In US 4673768 sind Alkalisalze des Fredericamycin A beschrieben. In
20 US 4584377 Fredericamycin-Derivate, insbesondere am Ring E und F
acylierte Derivate, beschrieben. In US 5,166,208 sind ebenso
Fredericamycin-Derivate beschrieben, insbesondere Derivate, die am
Ring F Thio- oder Amino-substituenten tragen. Die Derivate werden
semisynthetisch oder totalsynthetisch hergestellt.

25

Überraschenderweise wurde gefunden, dass Fredericamycin-Derivate,
die insbesondere am Ring E, am Ring F oder an den Ringen E und F
derivatisiert sind, potente Arzneimittel darstellen. Es wurde
außerdem eine semisynthetische Möglichkeit gefunden Reste am Ring E,
30 am Ring F oder an beiden Ringen E und F einzuführen, die erlauben
unter anderem die Wasserlöslichkeit der Derivate zu erhöhen. Weitere
aus dem Stand der Technik bekannte Wege zur Derivatisierung können
an den erfindungsgemäßen Derivaten zusätzlich durchgeführt werden.
Es wurde des weiteren eine Alternative gefunden Fredericamycin-
35 Derivate wasserlöslich zu machen, in dem Cyclodextrin
Einschlussverbindungen hergestellt werden.

Die Erfindung betrifft neue Fredericamycin-Derivate der allgemeinen Formel Ia oder Ib:



wobei jeweils

10

R1 H, C₁-C₆-Alkyl, Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-Cycloalkyl,

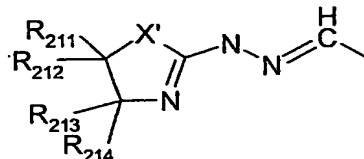
R2 C₁-C₁₄-Alkyl, C₂-C₁₄-Alkenyl, C₁-C₄-Alkyl-Aryl,
Heteroaryl, C₁-C₄-Alkyl-Heteroaryl, Cycloalkyl, C₁-C₄-
Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-

15

Heterocycloalkyl, C_mH_{2m+o-p}Y_p (mit m = 1 bis 6, für o = 1, p
= 1 bis 2m+o; für m = 2 bis 6, o = -1, p = 1 bis 2m+o;
für m = 4 bis 6, o = -2, p = 1 bis 2m+o; Y = unabhängig
von einander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, OH, OR₂₁,
NH₂, NHR₂₁, NR₂₁R₂₂, SH, SR₂₁), CH₂NHCOR₂₁, CH₂NHCSR₂₁,

20

CH₂S(O)_nR₂₁ mit n=0,1,2, CH₂SCOR₂₁, CH₂OSO₂-R₂₁, CHO,
 CH=NOH, CH(OH)R₂₁, -CH=NOR₂₁, -CH=NOCOR₂₁,
 -CH=NOCH₂CONR₂₁R₂₂, -CH=NOCH(CH₃)CONR₂₁R₂₂,
 -CH=NOC(CH₃)₂CONR₂₁R₂₂, -CH=N-NHCO-R₂₃, -CH=N-NHCO-
 5 CH₂NHCOR₂₁, -CH=N-O-CH₂NHCOR₂₁, -CH=N-NHCS-R₂₃,
 -CH=CR₂₄R₂₅ (trans oder cis), COOH, COOR₂₁, CONR₂₁R₂₂,



-CH=NR₂₁, -CH=N-NR₂₁R₂₂, (mit X' =
 NR₂₁₅, O, S und R₂₁₁, R₂₁₂, R₂₁₃, R₂₁₄, R₂₁₅ unabhängig
 voneinander H oder C₁-C₆-Alkyl), -CH=N-NHSO₂-Aryl,
 -CH=N-NHSO₂-Heteroaryl,

R₂₁, R₂₂ unabhängig voneinander C₁-C₁₄-Alkyl, C₁-C₁₄-Alkanoyl, C₁-C₆-
 Alkylhydroxy, C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-
 Alkyl, C₁-C₆-Alkylamino-di-C₁-C₆-Alkyl, Cycloalkyl, C₁-C₄-
 15 Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-
 Heterocycloalkyl, Aryl, Aryloyl, C₁-C₄-Alkyl-Aryl,
 Heteroaryl, Heteroaryloyl, C₁-C₄-Alkyl-Heteroaryl,
 Cycloalkanoyl, C₁-C₄-Alkanoyl-Cycloalkyl,
 Heterocycloalkanoyl, C₁-C₄-Alkanoyl-Heterocycloalkyl, C₁-
 20 C₄-Alkanoyl-Aryl, C₁-C₄-Alkanoyl-Heteroaryl, Mono- und Di-
 Zuckerreste, die verknüpft sind über ein C-Atom, das im
 Zucker eine OH-Gruppe tragen würde, wobei die Zucker
 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe
 bestehend aus Glucuronsäure und ihren Stereoisomeren an
 25 allen optischen C-Atomen, Aldopentosen, Aldohexosen
 einschließlich ihren Desoxyverbindungen (wie z.B. Glucose,
 Desoxyglucose, Ribose, Desoxyribose),

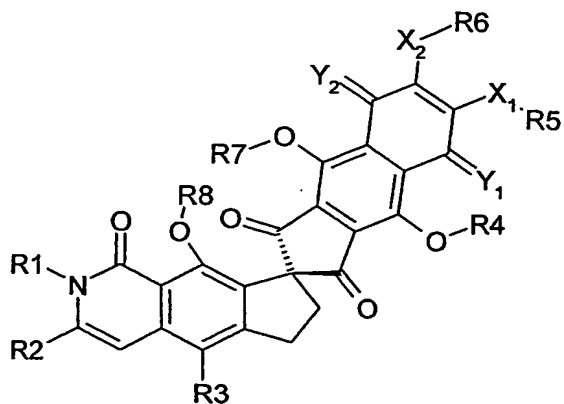
R₂₃ unabhängig von R₂₁, die selben Bedeutungen wie R₂₁ oder
 30 CH₂pyridinium-salze, CH₂tri-C₁-C₆-alkylammonium-salze,

R₂₄ unabhängig von R₂₁, die selben Bedeutungen wie R₂₁ oder
 H, CN, COCH₃, COOH, COOR₂₁, CONR₂₁R₂₂, NH₂, NHCOR₂₁

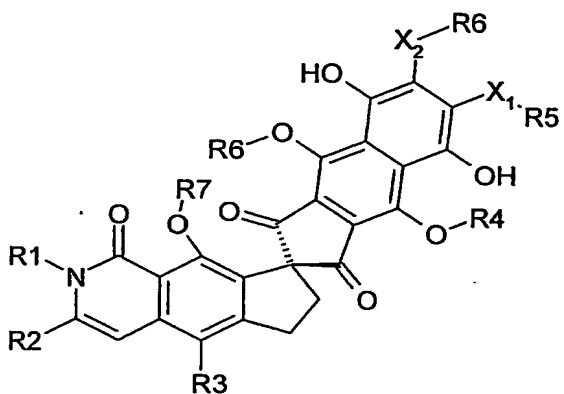
- R25 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21 oder H, CN, COCH₃, COOH, COOR21, CONR21R22, NH₂, NHCOR21
- 5 R24,R25 zusammen C₄-C₈-Cycloalkyl,
- R3 H, F, Cl, Br, I, , OH, OR31, NO₂, NH₂, NHR31, NR31R32, NHCHO, NHCOR31, NHCOCF₃, CH_{3-m}Hal_m (mit Hal = Cl, F, insbesondere F, und m = 1, 2, 3), OCOR31,
- 10 R31,R32 unabhängig voneinander C₁-C₆-Alkyl,
- 15 R5,R6 unabhängig voneinander H, C₁-C₁₄-Alkyl, C₂-C₁₄-Alkenyl, Aryl, C₁-C₄-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C₁-C₄-Alkyl-Heteroaryl, Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-Heterocycloalkyl, C_mH_{2m+o-p}Y_p (mit m = 1 bis 6, für o = 1, p = 1 bis 2m+o; für m = 2 bis 6, o = -1, p = 1 bis 2m+o; für m = 4 bis 6, o = -2, p = 1 bis 2m+o; Y = unabhängig von einander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, OH, OR21, NH₂, NHR21, NR21R22, SH, SR21), oder R5 und R6
- 20 ergeben zusammen X₁-C-C-X₂ einen 5,6 oder 7 gliedrigen Ring,
- R4,R7,R8 unabhängig voneinander H, C₁-C₆-Alkyl, CO-R41
- 25 R41 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21
- X1 O, S, NH, N-C₁-C₈-Alkyl, N-Cycloalkyl
- X2 O, S, NH, N-C₁-C₈-Alkyl, N-Cycloalkyl
- 30 Y1 O, N-R5
- Y2 O, N-R5
- 35 und bei Y1 oder Y2 gleich N-R5, kann X2-R6 gleich H sein,

bedeutet, deren Stereoisomere, Tautomere und deren physiologisch verträglichen Salze oder Einschlussverbindungen.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel IIa oder IIb



IIa



IIb

5

wobei die Bedeutung der Reste R1-R41, X1, X2, Y1 und Y2 wie oben angegeben ist, deren Tautomere und deren physiologisch verträglichen Salze oder Einschlussverbindungen.

10

Die Erfindung betrifft außerdem Verbindungen der Formel Ia, Ib, IIa oder IIb, bei denen die Reste R, die oben angegebenen Bedeutungen haben und R2 gegenüber R2 gleich $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, die Wasserlöslichkeit bei Beibehaltung aller anderer Reste mindestens verdoppelt, bevorzugt mindestens verfünffacht, mehr bevorzugt mindestens verzehnfacht, besonders bevorzugt mindestens verfünffzigfacht, insbesondere verhundertfacht, oder sogar verfünfhundertfacht. Die Erhöhung der Wasserlöslichkeit geschieht z.B. über die Einführung von Gruppen, die vermehrt

Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden können und/oder polar und/oder

ionisch sind. Ein Schlüsselzwischenprodukt sind Verbindungen mit einer Aldehyd Funktion in R2. Bevorzugt sind bei den Aldehyden und den abgeleiteten Verbindungen, solche bei denen zumindest R1 oder R3 ungleich H ist, wenn R4 bis R8 H oder Alkyl sind.

5

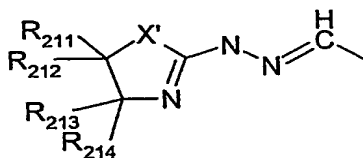
Bevorzugte Reste bei R2 sind Heteroaryl, Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-Heterocycloalkyl, C_mH_{2m+o-p}Y_p (mit m = 1 bis 6, für o = 1, p = 1 bis 2m+o; für m = 2 bis 6, o = -1, p = 1 bis 2m+o; für m = 4 bis 6, o = -2, p = 1 bis 2m+o; Y =

10 unabhängig von einander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, OH, OR21, NH₂, NHR21, NR21R22, SH, SR21), CH₂NHCOR21, CH₂NHCSR21, CH₂S(O)nR21

mit n=0,1,2, CH₂SCOR21, CH₂OSO₂-R21, CH(OH)R21, -CH=NOCOR21, -CH=NOCH₂CONR21R22, -CH=NOCH(CH₃)CONR21R22, -CH=NOC(CH₃)₂CONR21R22,

-CH=N-NHCO-R23, -CH=N-NHCO-CH₂NHCOR21, -CH=N-O-CH₂NHCOR21, -CH=N-NHCS-R23, -CH=CR24R25 (trans oder cis), CONR21R22, -CH=NR21,

15



-CH=N-NR21R22,

(mit X' = NR215, O, S und

R211, R212, R213, R214, R215 unabhängig voneinander H oder C₁-C₆-Alkyl), -CH=N-NHSO₂-Aryl, -CH=N-NHSO₂-Heteroaryl,

20 Bevorzugt sind weiterhin Verbindungen wie oben angegeben, wobei die Reste R bevorzugt unabhängig voneinander eine oder mehrere der folgenden Bedeutungen annehmen:

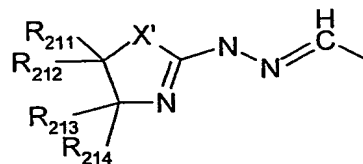
R1 H, C₁-C₅-Alkyl, Cycloalkyl, insbesondere H,

25

R2 C₁-C₅-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Aryl, C₂-C₅-Alkenyl, Heteroaryl, C₁-C₄-Alkyl-Heteroaryl, CHF₂, CF₃, Polyolseitenkette insbesondere CHOH-CHOH-CHOH-CHOH-CH₃, CHOH-CHOH-CH=CH-CH₃, CH=CH-CHOH-CHOH-CH₃, CH₂Y (Y=F, Cl, Br, I),), CH₂NH₂, CH₂NR21R22, CH₂NHCOR23, CH₂NHCSR23, CH₂SH, CH₂S(O)nR21 mit n=0,1,2, CH₂SCOR21, insbesondere CH₂OH, CH₂OR21, CH₂OSO₂-R21, insbesondere CHO, CH(OR21)₂, CH(SR21)₂, CN, CH=NOH, CH=NOR21, CH=NOCOR21, CH=N-NHCO-R23, CH=CR24,R25 (trans oder cis),

30

insbesondere COOH (insbesondere deren physiologisch
verträglichen Salze), COOR₂₁, CONR₂₁R₂₂, -CH=NR₂₁,



-CH=N-NR₂₁R₂₂, (mit X' = NR₂₁₅, O,
S und R₂₁₁, R₂₁₂, R₂₁₃, R₂₁₄, R₂₁₅ unabhängig voneinander
H oder C₁-C₆-Alkyl), -CH=N-NHSO₂-Aryl,
-CH=N-NHSO₂-Heteroaryl, CH=N-NHCO-R₂₃,

5

R₂₁, R₂₂ unabhängig voneinander C₁-C₆-Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, C₁-
C₄-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C₁-C₄-Alkyl-Heteroaryl

R₂₃ unabhängig von R₂₁, die selben Bedeutungen wie R₂₁ oder
CH₂pyridinium-salze, CH₂tri-C₁-C₆-alkylammonium-salze,

15

R₂₄ unabhängig von R₂₁, die selben Bedeutungen wie R₂₁ oder
H, CN, COCH₃, COOH, COOR₂₁, CONR₂₁R₂₂, NH₂, NHCOR₂₁

R₂₅ unabhängig von R₂₁, die selben Bedeutungen wie R₂₁ oder H,
CN, COCH₃, COOH, COOR₂₁, CONR₂₁R₂₂, NH₂, NHCOR₂₁

20

R₂₄, R₂₅ zusammen C₄-C₈-Cycloalkyl,

R₃

F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NHCOR₃₁,

R₃₁

unabhängig voneinander C₁-C₆-Alkyl,

25

R₅, R₆

H, unabhängig voneinander C₁-C₁₄-Alkyl, C₂-C₁₄-Alkenyl,
Aryl, C₁-C₄-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C₁-C₄-Alkyl-Heteroaryl,
Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C₁-
C₄-Alkyl-Heterocycloalkyl, C_mH_{2m+o-p}Y_p (mit m = 1 bis 6, für
o = 1, p = 1 bis 2m+o; für m = 2 bis 6, o = -1, p = 1 bis
2m+o; für m = 4 bis 6, o = -2, p = 1 bis 2m+o; Y =
unabhängig von einander ausgewählt aus der Gruppe Halogen,
OH, OR₂₁, NH₂, NHR₂₁, NR₂₁R₂₂, SH, SR₂₁), oder R₅ und R₆
ergeben zusammen X₁-C-C-X₂ einen 5, 6 oder 7 gliedrigen
Ring,

35

R4, R7, R8 unabhängig voneinander H, C₁-C₅-Alkyl, CO-R41

R41 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21

5

bedeutet, deren Stereoisomere, Tautomere und deren physiologisch verträglichen Salze oder Einschlussverbindungen.

10

Ganz besonders bevorzugt sind die Verbindungen, deren Stereoisomere, Tautomere und deren physiologisch verträglichen Salze oder Einschlussverbindungen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Verbindungen der Beispiele und den Verbindungen, die Kombinationen der verschiedenen Substituenten der Verbindungen der Beispiele aufweisen.

15

Bevorzugt sind außerdem Arzneimittel enthaltend obige Verbindungen der Formel I oder II neben den üblichen Träger und Hilfsstoffen.

20

Bevorzugt sind auch die oben genannten Arzneimittel in Kombination mit weiteren Wirkstoffen zur Tumorbehandlung.

25

Diese erfindungsgemäßen Verbindungen werden zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumoren, insbesondere von solchen, die durch die Inhibierung der Topoisomerasen I und/oder II behandelt werden können, verwendet. Tumoren, die mit den erfindungsgemäßen Substanzen behandelt werden können sind z.B. Leukemie, Lungenkrebs, Melanome, Prostatatumore und Colontumore.

30

Des Weiteren werden die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Neurodermitis, Parasiten und zur Immunsuppression verwendet.

35

In der Beschreibung und den Ansprüchen gelten für die einzelnen Substituenten folgende Definitionen:

Der Term „Alkyl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten bedeutet ein lineares oder verzweigtes Alkylketten-Radikal der jeweils angegebenen Länge und optional eine CH₂-Gruppe durch eine

Carbonylfunktion ersetzt sein kann. So bedeutet C₁₋₄-Alkyl z.B. Methyl, Ethyl, 1-Propyl, 2-Propyl, 2-Methyl-2-propyl, 2-Methyl-1-propyl, 1-Butyl, 2-Butyl, C₁₋₆-Alkyl z.B. C₁₋₄-Alkyl, Pentyl, 1-Pentyl, 2-Pentyl, 3-Pentyl, 1-Hexyl, 2-Hexyl, 3-Hexyl, 4-Methyl-1-pentyl oder 3,3-Dimethyl-butyl.

Der Term „C₁-C₆-Alkylhydroxy“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten bedeutet ein lineares oder verzweigtes Alkylketten-Radikal der jeweils angegebenen Länge, das gesättigt oder ungesättigt sein kann und eine OH Gruppe trägt, z.B. Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, 1-Hydroxypropyl, 2-Hydroxypropyl.

Der Term „Alkenyl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten bedeutet ein lineares oder verzweigtes Alkylketten-Radikal mit eine oder mehreren C=C-Doppelbindungen der jeweils angegebenen Länge, wobei mehrere Doppelbindungen bevorzugt konjugiert sind. So bedeutet C₂₋₆-Alkenyl z.B. Ethenyl, 1-Propenyl, 2-Propenyl, 2-Methyl-2-propenyl, 2-Methyl-1-propenyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl, 1,3-Butadienyl, 2,4-Butadienyl, 1-Pentenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 1,3-Pentadienyl, 2,4-Pentadienyl, 1,4-Pentadienyl, 1-Hexenyl, 2-Hexenyl, 1,3-Hexadienyl, 4-Methyl-1-pentenyl oder 3,3-Dimethyl-butenyl.

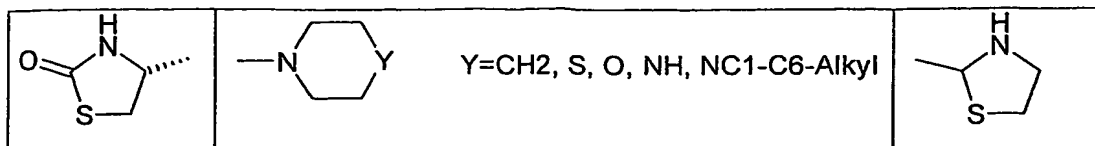
Der Term „Halogen“ steht für Fluor, Chlor, Brom, Jod, bevorzugt Brom und Chlor.

Der Term „NR₂IR₂“ steht für eine Dialkylaminogruppe, wobei die beiden Alkylgruppen zusammen mit dem N auch einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden können.

Der Term „Cycloalkyl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten beinhaltet gesättigte, cyclische Kohlenwasserstoffgruppen, mit 3 bis 8 C-Atomen wie z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, 4-Methyl-cyclohexyl, Cyclohexylmethylen, Cycloheptyl oder Cyclooctyl.

Der Term „Heterocycloalkyl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten beinhaltet Cycloalkylgruppen worin bis zu zwei CH₂-

Gruppen durch Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatome ersetzt sein können und eine weitere CH₂-gruppe durch eine Carbonylfunktion ersetzt sein kann, z.B. Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin oder

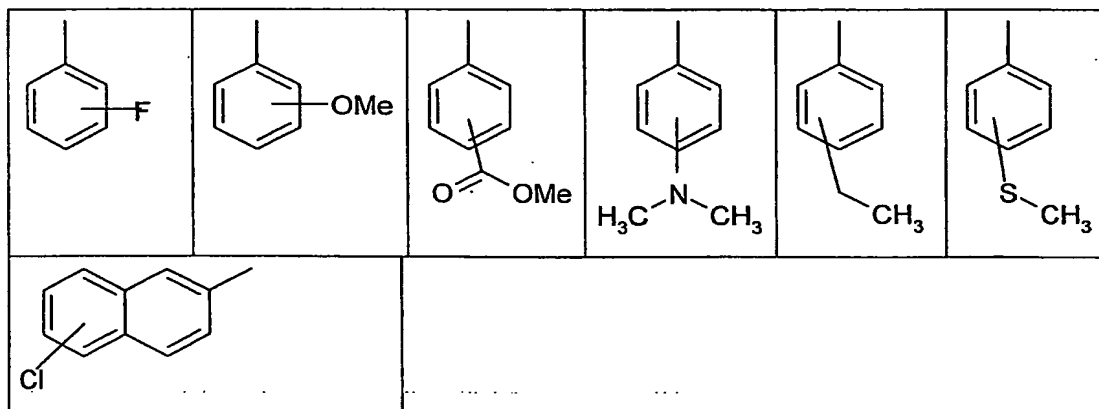


5

Der Term „Aryl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten beinhaltet aromatische Ringsysteme mit bis zu 3 Ringen, bei denen mindestens 1 Ringsystem aromatisch ist und die mit bis zu 3 Substituenten, bevorzugt bis zu 1 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander die Bedeutung C₁-C₆-Alkyl, OH, NO₂, CN, CF₃, OR₁₁, SH, SR₁₁, C₁-C₆-Alkylhydroxy, C₁-C₆-Alkyl-OR₁₁, COOH, COOR₁₁, NH₂, NHR₁₁, NR₁₁R₁₂, Halogen haben können, wobei die Reste R₁₁, R₁₂ unabhängig von einander C₁-C₁₀-Alkyl, Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-Cycloalkyl bedeuten können.

15

Bevorzugte Aryle sind neben Phenyl und 1-Naphtyl und 2-Naphtyl:

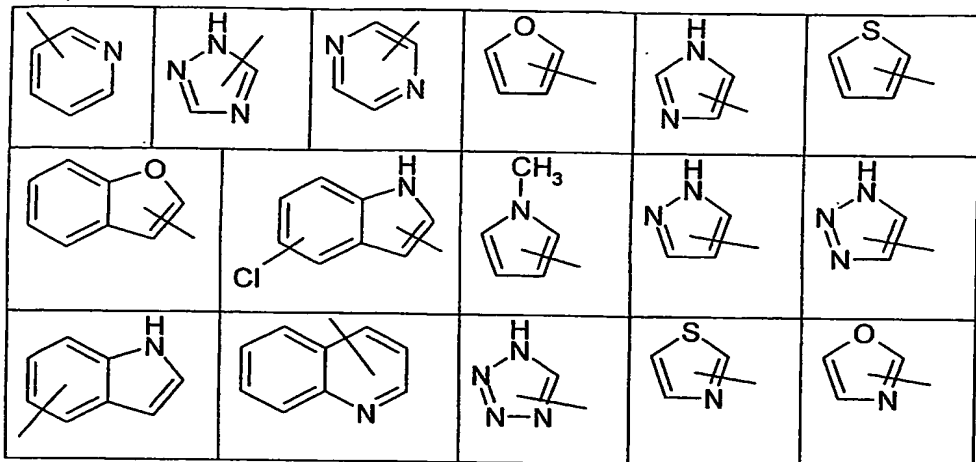


Der Term „Heteroaryl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten beinhaltet aromatische Ringsysteme mit bis zu 3

20 Ringen, und bis zu 3 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen N, S, O bei denen mindestens 1 Ringsystem aromatisch ist und die mit bis zu 3 Substituenten, bevorzugt bis zu 1 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander die Bedeutung C₁-C₆-Alkyl, OH, NO₂, CN, CF₃, OR₁₁, SH, SR₁₁, C₁-C₆-Alkylhydroxy, C₁-C₆-Alkyl-OR₁₁,
 25 COOH, COOR₁₁, NH₂, NHR₁₁, NR₁₁R₁₂, Halogen haben können, wobei die

Reste R11 unabhängig von einander die oben angegebenen Bedeutungen haben können.

Bevorzugte Heteroaryle sind:



Der Term „Ringsystem“ bezieht sich im Allgemeinen auf 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 gliedrige Ringe. Bevorzugt sind 5 und 6 gliedrige Ringe. Des weiteren sind Ringsysteme mit einem oder 2 anellierten Ringen bevorzugt.

Die Verbindungen der Formel I können als solche oder falls sie acidische oder basische Gruppen aufweisen in Form ihrer Salze mit physiologisch verträglichen Basen oder Säuren vorliegen. Beispiele für solche Säuren sind: Salzsäure, Zitronensäure, Trifluoressigsäure, Weinsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Hydroxybernsteinsäure, Schwefelsäure, Glutarsäure, Asparaginsäure, Brenztraubensäure, Benzoesäure, Glucuronsäure, Oxalsäure, Ascorbinsäure und Acetylglycin. Beispiele für Basen sind Alkaliionen, bevorzugt Na, K, Erdalkaliionen, bevorzugt Ca, Mg, Ammoniumionen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise oral verabfolgt werden. Die Applikation kann auch i.v., i.m., mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachenraum erfolgen.

Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis pro Person zwischen etwa 0.1 µg/kg und 1 g/Kg bei oraler Gabe. Diese Dosis kann in 2 bis 4 Einzeldosen oder einmalig am Tag als Slow-release-Form gegeben werden.

Die neuen Verbindungen können in den gebräuchlichen galenischen Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Lösungen, oder Sprays. Diese werden in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließregulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 0,1 bis 99 Gew.-%.

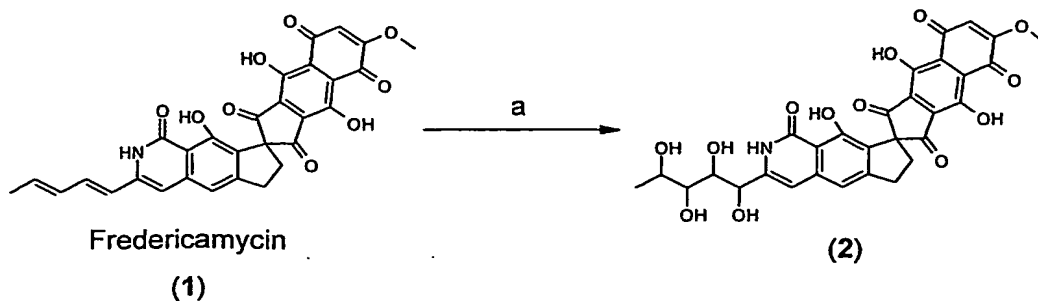
Experimenteller Teil

Fredericamycin A ist fermentativ oder totalsynthetisch nach den bekannten Methoden zugänglich. Die reduzierten Formen der Formel I b und II b lassen sich durch milde Reduktionsmittel aus den entsprechenden Verbindungen der Formel I a und II a herstellen.

Herstellung der Substanzen

Für die Synthese von wasserlöslichen Fredericamycin Derivaten wurde Fredericamycin (1) zunächst mit Osmium(IV)oxid an der Dienseitenkette hydroxyliert. (s. Schema 1)..

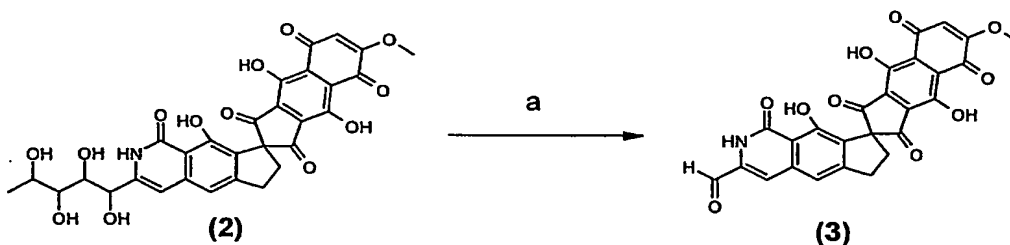
Schema 1



a) OsO_4 , N-Methylmorpholin-N-oxid, CH_2Cl_2 , CH_3OH , H_2O

- 5 Das Fredericamycin-tetrol (2) dient als wichtige Zwischenstufe für
die Synthese weiterer Fredericamycin Derivate mit erhöhtem
Löslichkeit und/oder Wirkprofil. Durch Jodatspaltung mit
Natriummetaperjodat bzw. trägergebundenem Perjodat läßt sich die
Tetrolseitenkette in sehr hohen Ausbeuten zum Fredericamycin-aldehyd
10 (4) abbauen (s. Schema 2).

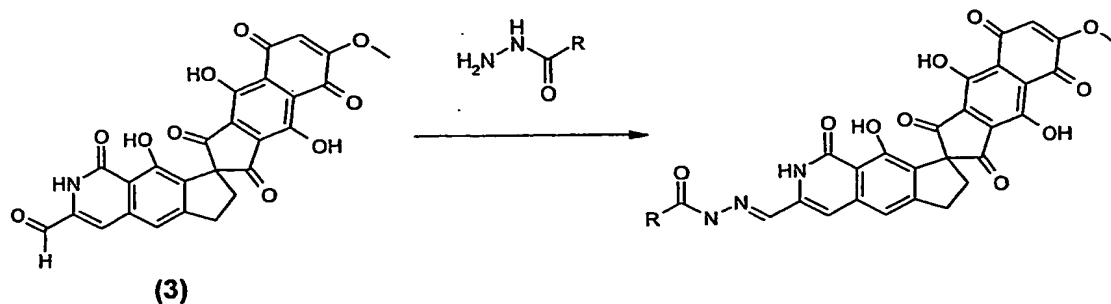
Schema 2



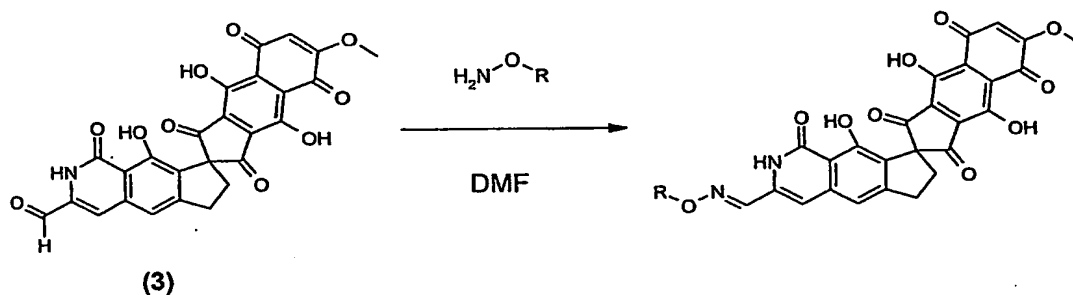
- 15 a) NaIO_4 - H_2O -DMF oder trägergebundenes- IO_4 - H_2O -DMF

- Der Fredericamycin-Aldehyd (3) läßt sich mit Acylhydrazonen,
Hydroxylamin und O-Alkylhydroxylamine in die entsprechenden
Hydrazone (s. Schema 3), bzw. Oxim und Oximether (s. Schema 4)
20 umsetzen. Die Reaktion kann bei Raumtemperatur in Lösungsmittel wie
DMF oder Pyridin durchgeführt werden und ist nach wenigen Minuten
bis Stunden beendet.

Schema 3



5 Schema 4



Halogensubstituierte Fredericamycinderivate $R=I, Br, Cl, F$

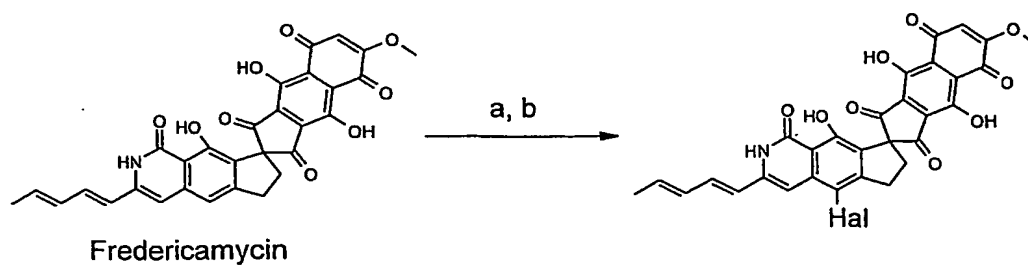
10

Fredericamycin (1) lässt sich mit Halogenierungsmitteln wie N-Bromsuccinimid (NBS) und N-Jodsuccinimid (NIS) in guten Ausbeuten zu den substituierten 5-Brom- bzw. 5-Jod Fredericamycin Derivaten (4) und (5) umsetzen (Schema 5).

15

Die entsprechende Fluorverbindung ist ebenfalls zugänglich.

Schema 5



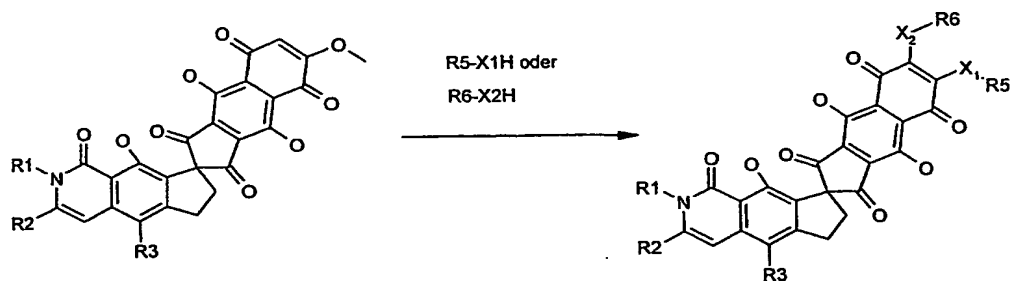
20

b) N-Jodsuccinimid, DMF, 0°C



Die hier genannten Fredericamycin Derivate können dann durch Umsetzungen mit den entsprechenden S oder N Nukleophilen zu den beanspruchten Verbindungen umgesetzt werden s. Schema 6.

5 Schema 6



Die Substitutionen von Y1 und oder Y2 gleich N-R5 sind über
10 entsprechende primäre Amine HN-R5 zugänglich.

Synthesebeispiele:

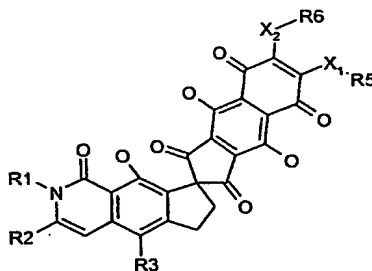


Tabelle 1

R3	X1-R5	X2-R6	Beispiel
H	OMe	SCH2COOEt	1
H	OH	SCH2CH2NEt2	2
H	OMe	SCH2CH2OH	3
H	OMe	SCH2CH2NEt2	4
Cl	OMe	SCH2Ph	5
H	OMe	OH	6

Beispiele

Beispiel 1

- 5 (8S)-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-7-ethylthioaceto-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone

- 10 10mg (18.6µmol) Fredericamycin wird unter Argon in 1ml DMF gelöst und anschließend bei Raumtemperatur mit 2.5µl (22.3µmol) Mercaptoessigsäureethylester versetzt. Nach 24h hat sich laut HPLC (RP18, Acetonitril/Wasser) ein einheitliches neues Produkt gebildet. Man engt die Reaktionsmischung im Hochvakuum zur Trockene ein.

- 15 Rote Kristallmasse Ausbeute: 12mg (98%). M/e=558.9 (M+H),
λ_{max}=510nm

Beispiel 2

- 20 (8S)-4',9.9'-trihydroxy-6'-hydroxy-7(2-diethylaminoethylmercapto)-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone

- 25 10mg (18.6µmol) Fredericamycin wird unter Argon in 1ml DMF gelöst und anschließend bei Raumtemperatur mit 3.8mg (22.3µmol) 2-Diethylaminoethanthiol.HCl versetzt. Nach 23h wurden weitere 3.17mg 2-Diethylaminoethanthiol.HCl zugegeben. Man engt nach 45h gesamter Reaktionszeit die Reaktionsmischung im Hochvakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand mittels präparativer HPLC (RP18, Acetonitril-Wasser).
- 30

Rote Kristallmasse Ausbeute: 4mg (33%). M/e=657.5 (M+H),
λ_{max}=486nm

Beispiel 3

(8S)-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-7-(2-hydroxyethylmercapto)-3-
[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]
5 isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone

10mg (18.6µmol) Fredericamycin wird unter Argon in 1ml DMF gelöst
und anschließend bei Raumtemperatur mit 1.6µl (22.3µmol)
Mercaptoethanol versetzt. Nach 20h hat sich laut HPLC (RP18,
10 Acetonitril/Wasser) ein einheitliches neues Produkt gebildet. Man
engt die Reaktionsmischung im Hochvakuum zur Trockene ein.

Rote Kristallmasse Ausbeute: 11mg (99%). M/e=617.4 (M+H),
λ_{max}=486nm

15

Beispiel 4

(8S)-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-7-(2-diethylaminoethylmercapto)-
3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]iso-
20 quinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone

10mg (18.6µmol) Fredericamycin wird unter Argon in 1ml DMF gelöst
und anschließend bei Raumtemperatur mit 3.8mg (22.3µmol) 2-
Diethylaminoethanthiol.HCl versetzt. Nach 6h wurden weitere 1.9mg 2-
() 25 Diethylaminoethanthiol.HCl zugegeben. Nach 23h weitere 1.9mg
Diethylaminoethanthiol.HCl. Man engt nach insgesamt 30h die
Reaktionsmischung im Hochvakuum zur Trockene ein und
chromatographiert den Rückstand mittels präparativer HPLC (RP18,
Acetonitril-Wasser).

30

Rote Kristallmasse Ausbeute: 10mg (80%). M/e=671.4 (M+H),
λ_{max}=486nm

Beispiel 5

(8S)-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-7-(benzylmercapto)-3-[(1E,3E)-
penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]iso-
5 quinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone

5.0mg (8.71µmol) 5-Chlor Fredericamycin wird unter Argon in 1ml
DMF gelöst und anschließend bei Raumtemperatur mit 1.23µl
(10.45µmol) Benzylmercaptan versetzt. Nach 4h engt man die
10 Reaktionsmischung im Hochvakuum zur Trockene ein.

Rote Kristallmasse Ausbeute: 6mg (99%). M/e=695.9 (M+H),
λ_{max}=504nm

15 Beispiel 6

(8S)-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-7-hydroxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-
dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]iso-
20 quinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone

20

10mg (18.6µmol) Fredericamycin wird unter Argon in 1ml DMF gelöst
und anschließend bei Raumtemperatur mit 2.5mg (22.3µmol) 2-
Aminoethanthiol.HCl versetzt. Nach 26h wurden weitere 2.1mg 2-
Aminoethanthiol.HCl und etwas Trifluoressigsäure zugegeben. Nach
() 25 insgesamt 72h engt man im Hochvakuum zur Trockene ein und
chromatographiert den Rückstand mittels präparativer HPLC (RP18,
Acetonitril-Wasser).

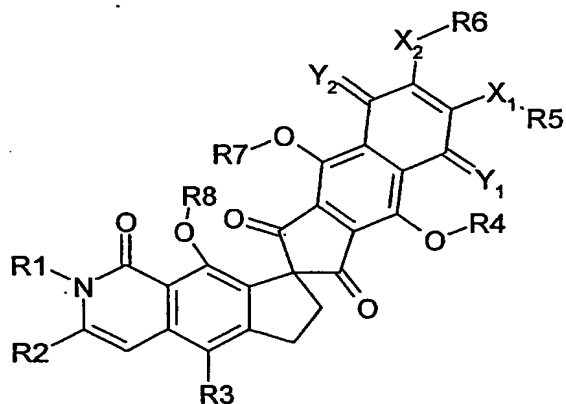
25

Rote Kristallmasse Ausbeute: 9mg (87%). M/e=554.5 (M-H),
30 λ_{max}=372nm

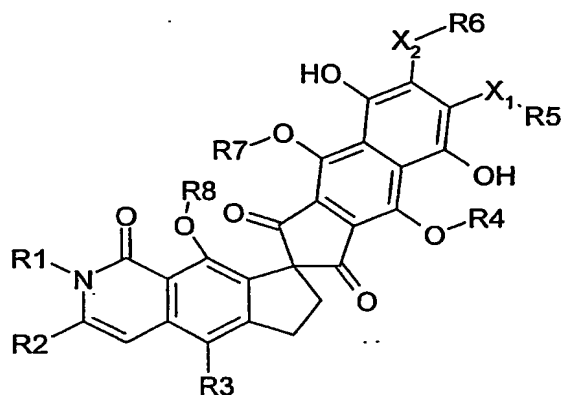
35

Ansprüche

1. Verbindungen gemäß allgemeiner Formel Ia oder Ib:



Ia



Ib

wobei jeweils

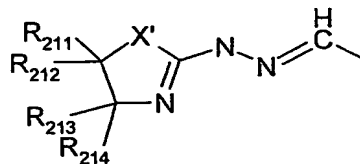
R1 H, C₁-C₆-Alkyl, Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-Cycloalkyl,

10

R2 C₁-C₁₄-Alkyl, C₂-C₁₄-Alkenyl, C₁-C₄-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C₁-C₄-Alkyl-Heteroaryl, Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-Heterocycloalkyl, C_mH_{2m+o-p}Y_p (mit m = 1 bis 6, für o = 1, p = 1 bis 2m+o; für m = 2 bis 6, o = -1, p = 1 bis 2m+o; für m = 4 bis 6, o = -2, p = 1 bis 2m+o; Y = unabhängig von einander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, OH, OR₂₁, NH₂, NHR₂₁, NR₂₁R₂₂, SH, SR₂₁), CH₂NHCOR₂₁, CH₂NHCSR₂₁, CH₂S(O)nR₂₁ mit n=0,1,2, CH₂SCOR₂₁, CH₂OSO₂-R₂₁, CHO, CH=NOH, CH(OH)R₂₁, -CH=NOR₂₁, -CH=NOCOR₂₁,

20

-CH=NOCH₂CONR₂₁R₂₂, -CH=NOCH(CH₃)CONR₂₁R₂₂,
 -CH=NOC(CH₃)₂CONR₂₁R₂₂, -CH=N-NHCO-R₂₃, -CH=N-NHCO-
 CH₂NHCOR₂₁, -CH=N-O-CH₂NHCOR₂₁, -CH=N-NHCS-R₂₃,
 -CH=CR₂₄R₂₅ (trans oder cis), COOH, COOR₂₁, CONR₂₁R₂₂,



5 -CH=NR₂₁, -CH=N-NR₂₁R₂₂, (mit X' =
 NR₂₁₅, O, S und R₂₁₁, R₂₁₂, R₂₁₃, R₂₁₄, R₂₁₅ unabhängig
 voneinander H oder C₁-C₆-Alkyl), -CH=N-NHSO₂-Aryl,
 -CH=N-NHSO₂-Heteroaryl,

15 R₂₁, R₂₂ unabhängig voneinander C₁-C₁₄-Alkyl, C₁-C₁₄-Alkanoyl, C₁-C₆-
 Alkylhydroxy, C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-
 Alkyl, C₁-C₆-Alkylamino-di-C₁-C₆-Alkyl, Cycloalkyl, C₁-C₄-
 Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-
 Heterocycloalkyl, Aryl, Aryloyl, C₁-C₄-Alkyl-Aryl,
 Heteroaryl, Heteroaryloyl, C₁-C₄-Alkyl-Heteroaryl,
 Cycloalkanoyl, C₁-C₄-Alkanoyl-Cycloalkyl,
 Heterocycloalkanoyl, C₁-C₄-Alkanoyl-Heterocycloalkyl, C₁-
 C₄-Alkanoyl-Aryl, C₁-C₄-Alkanoyl-Heteroaryl, Mono- und Di-
 Zuckerreste, die verknüpft sind über ein C-Atom, das im
 Zucker eine OH-Gruppe tragen würde, wobei die Zucker
 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe
 bestehend aus Glucuronsäure und ihren Stereoisomeren an
 allen optischen C-Atomen, Aldopentosen, Aldohexosen
 einschließlich ihren Desoxyverbindungen (wie z.B. Glucose,
 Desoxyglucose, Ribose, Desoxyribose),

R₂₃ unabhängig von R₂₁, die selben Bedeutungen wie R₂₁ oder
 CH₂pyridinium-salze, CH₂tri-C₁-C₆-alkylammonium-salze,

30 R₂₄ unabhängig von R₂₁, die selben Bedeutungen wie R₂₁ oder
 H, CN, COCH₃, COOH, COOR₂₁, CONR₂₁R₂₂, NH₂, NHCOR₂₁

R₂₅ unabhängig von R₂₁, die selben Bedeutungen wie R₂₁ oder H,
 CN, COCH₃, COOH, COOR₂₁, CONR₂₁R₂₂, NH₂, NHCOR₂₁

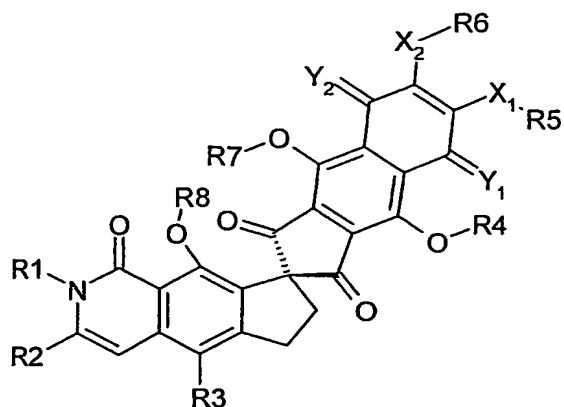
35

- R24,R25 zusammen C₄-C₈-Cycloalkyl,
- R3 H, F, Cl, Br, I, , OH, OR31, NO₂, NH₂, NHR31, NR31R32,
 5 NHCHO, NHCOR31, NHCOCF₃, CH_{3-m}Hal_m (mit Hal = Cl, F,
 insbesondere F, und m = 1, 2, 3), OCOR31,
- R31,R32 unabhängig voneinander C₁-C₆-Alkyl,
- R5,R6 unabhängig voneinander H, C₁-C₁₄-Alkyl, C₂-C₁₄-Alkenyl,
 10 Aryl, C₁-C₄-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C₁-C₄-Alkyl-Heteroaryl,
 Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C₁-
 C₄-Alkyl-Heterocycloalkyl, C_mH_{2m+o-p}Y_p (mit m = 1 bis 6, für
 o = 1, p = 1 bis 2m+o; für m = 2 bis 6, o = -1, p = 1 bis
 2m+o; für m = 4 bis 6, o = -2, p = 1 bis 2m+o; Y =
 15 unabhängig von einander ausgewählt aus der Gruppe Halogen,
 OH, OR21, NH₂, NHR21, NR21R22, SH, SR21), oder R5 und R6
 ergeben zusammen X₁-C-C-X₂ einen 5,6 oder 7 gliedrigen
 Ring,
- 20 R4,R7,R8 unabhängig voneinander H, C₁-C₆-Alkyl, CO-R41
- R41 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21
- X1 O, S, NH, N-C₁-C₈-Alkyl, N-Cycloalkyl
- 25 X2 O, S, NH, N-C₁-C₈-Alkyl, N-Cycloalkyl
- Y1 O, N-R5
- 30 Y2 O, N-R5

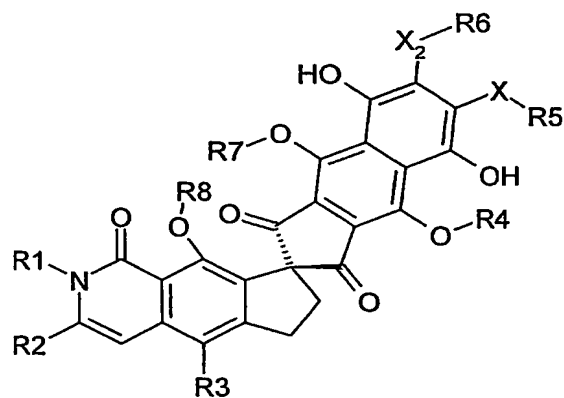
und bei Y1 oder Y2 gleich N-R5, kann X2-R6 gleich H sein,

bedeutet, deren Stereoisomere, Tautomere und deren physiologisch
 35 verträglichen Salze oder Einschlussverbindungen.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, wobei Formel I a oder I b, die
 Stereochemie von Formel II a oder II b



II a



IIb

annimmt.

5

3. Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2, bei denen die Reste R, die oben angegebenen Bedeutungen haben und R2 gegenüber R2 gleich $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, die Wasserlöslichkeit bei Beibehaltung aller anderer Reste mindestens verdoppelt, bevorzugt mindestens verfünffacht, mehr bevorzugt mindestens verzehnfacht, besonders bevorzugt mindestens verfünffzigfacht, insbesondere verhundertfacht, oder sogar verfünfhundertfacht.

10

4. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei

15

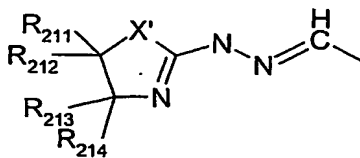
R1 H, C₁-C₅-Alkyl, Cycloalkyl, insbesondere H,

R2 C₁-C₅-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Aryl, C₂-C₅-Alkenyl, Heteroaryl, C₁-C₄-Alkyl-Heteroaryl, CHF₂, CF₃, Polyolseitenkette insbesondere $\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_3$,

20

CHOH-CHOH-CH=CH-CH₃, CH=CH-CHOH-CHOH-CH₃, CH₂Y
 (Y=F, Cl, Br, I),), CH₂NH₂, CH₂NR₂₁R₂₂, CH₂NHCOR₂₃,
 CH₂NHCSR₂₃, CH₂SH, CH₂S(O)nR₂₁ mit n=0,1,2, CH₂SCOR₂₁,
 insbesondere CH₂OH, CH₂OR₂₁, CH₂OSO₂-R₂₁, insbesondere CHO,
 CH(OR₂₁)₂, CH(SR₂₁)₂, CN, CH=NOH, CH=NOR₂₁, CH=NOCOR₂₁,
 CH=N-NHCO-R₂₃, CH=CR₂₄, R₂₅ (trans oder cis),
 insbesondere COOH (insbesondere deren physiologisch
 verträglichen Salze), COOR₂₁, CONR₂₁R₂₂, -CH=NR₂₁,

5



-CH=N-NR₂₁R₂₂, (mit X' = NR₂₁₅, O,
 S und R₂₁₁, R₂₁₂, R₂₁₃, R₂₁₄, R₂₁₅ unabhängig voneinander
 H oder C₁-C₆-Alkyl), -CH=N-NHSO₂-Aryl,
 -CH=N-NHSO₂-Heteroaryl, CH=N-NHCO-R₂₃,

15 R₂₁, R₂₂ unabhängig voneinander C₁-C₆-Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, C₁-
 C₄-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C₁-C₄-Alkyl-Heteroaryl

R₂₃ unabhängig von R₂₁, die selben Bedeutungen wie R₂₁ oder
 CH₂pyridinium-salze, CH₂tri-C₁-C₆-alkylammonium-salze,

20 R₂₄ unabhängig von R₂₁, die selben Bedeutungen wie R₂₁ oder
 H, CN, COCH₃, COOH, COOR₂₁, CONR₂₁R₂₂, NH₂, NHCOR₂₁

R₂₅ unabhängig von R₂₁, die selben Bedeutungen wie R₂₁ oder H,
 CN, COCH₃, COOH, COOR₂₁, CONR₂₁R₂₂, NH₂, NHCOR₂₁

25

R₂₄, R₂₅ zusammen C₄-C₈-Cycloalkyl,

R₃ F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NHCOR₃₁,

30 R₃₁ unabhängig voneinander C₁-C₆-Alkyl,

R₅, R₆ H, unabhängig voneinander C₁-C₁₄-Alkyl, C₂-C₁₄-Alkenyl,
 Aryl, C₁-C₄-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C₁-C₄-Alkyl-Heteroaryl,
 Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C₁-
 C₄-Alkyl-Heterocycloalkyl, C_mH_{2m+o-p}Y_p (mit m = 1 bis 6, für

35

5 $o = 1, p = 1$ bis $2m+o$; für $m = 2$ bis $6, o = -1, p = 1$ bis $2m+o$; für $m = 4$ bis $6, o = -2, p = 1$ bis $2m+o$; $Y =$ unabhängig von einander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, OH, OR21, NH_2 , NHR21, NR21R22, SH, SR21), oder R5 und R6 ergeben zusammen $X_1-C-C-X_2$ einen 5,6 oder 7 gliedrigen Ring,

R4,R7,R8 unabhängig voneinander H, C_1-C_5 -Alkyl, CO-R41

10 R41 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21

bedeutet, deren Stereoisomere, Tautomere und deren physiologisch verträglichen Salze oder Einschlussverbindungen.

15 5. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 in der Form von Einschlussverbindungen mit Cyclodextrin, insbesondere alpha-Cyclodextrin.

20 6. Arzneimittel enthaltend Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5 neben den üblichen Träger und Hilfsstoffen.

7. Arzneimittel nach Anspruch 6 in Kombination mit weitere Wirkstoffen zur Tumorbehandlung.

25 8. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumoren, insbesondere von solchen, die durch die Inhibierung der Topoisomerasen I und/oder II behandelt werden können, verwendet.

30 9. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Parasiten.

10. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Immunsuppression.

35 11. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Neurodermitis.

Zusammenfassung

- Die Erfindung betrifft neue Fredericamycin-Derivate gemäß der Ansprüche, Arzneimittel die diese oder deren Salze enthalten, und
- 5 die Verwendung der Fredericamycin-Derivate zur Behandlung von Erkrankungen, insbesondere Tumorerkrankungen.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.